UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
MÉDECINE

ANNÉE 1970 N° 187

ÉTUDE CRITIQUE DES MANIFESTATIONS RÉNALES DES LEPTOSPIROSES

A PROPOS DE VINGT OBSERVATIONS

THÈSE

pour le doctorat en médecine

présentée et soutenue publiquement en novembre 1970

par

Claude ZILBERMAN

Membres du Jury

M.M. MONNIER — *Président*

ARMENGAUD
SUC
RIBET — *Assesseurs*

CONTE — *Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
MÉDECINE

ANNÉE 1970 N° 187

ÉTUDE CRITIQUE DES MANIFESTATIONS RÉNALES DES LEPTOSPIROSES

A PROPOS DE VINGT OBSERVATIONS

THÈSE

pour le doctorat en médecine

présentée et soutenue publiquement en novembre 1970

par

Claude ZILBERMAN

Membres du Jury	M.M. MONNIER	*Président*
	ARMENGAUD	*Assesseurs*
	SUC	
	RIBET	
	CONTE	*Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, route de Narbonne

31 - TOULOUSE

Tableau du Personnel

Unités Médicales

Président de l'Université : Monsieur LARENG
1er Vice-Président : : Monsieur MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur MONNIER TOULOUSE-PURPAN
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur ENJALBERT TOULOUSE-RANGUEIL

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, CORSE, CALVET, BRUSTIER

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM.	DARDENNE
Clinique médicale sud		GADRAT
Clinique Chirurgicale		FICAT
Clinique chirurgicale A et Gynécologie		POULHES
Clinique chirurgicale B et du Cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique des maladies infectieuses		ARMENGAUD M.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique		N.....
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
Clinique rhumatologique		RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale		MONROZIES
Anatomie		BASTIDE
Anatomie pathologique		FABRE J.
Anesthésie et réanimation		LARENG L.
Bactériologie et Virologie	Mme	ENJALBERT
Biophysique médicale A		AUVERGNAT
Biophysique médicale B		BRU
Chimie biologique		VALDIGUIE P.
Electro radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY J.
Hématologie		RUFFIE J.
Histologie		BIMES
Cardiologie clinique et expérimentale		N.....
Hygiène et médecine sociale		MONNIER
Immunologie		DUCOS
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Pathologie chirurgicale	MM.	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SANDRAIL
Pathologie médicale		RIBAUT
Physiologie		LAPORTE Y.
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Sémiologie et clinique médicale		LAPORTE J.
Thérapeutique		DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM
Anatomie pathologique		BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie		PLANEL
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM.	FABRE J.
Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme	LARENG M.B.
Biochimie médicale		VALDIGUIE P.
Chirurgie générale		GEDEON
Chirurgie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
Electro-radiologie		PONS
Electro-radiologie		ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Neuro-chirurgie		ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET J.
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE
Thérapeutique		DENARD
Physiologie		GERAL J.P.
Cardiologie		BOUNHOURE
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et hydrol.		SALVADOR M.
Radiologie		COMBES P.
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.L.
Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI
Chirurgie générale		ESCAT J.
" "		COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive		UTHEZA G.
Urologie		PONTONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP
Biophysique		GUIRAUD R.
Physiologie		PAGES B.
Parasitologie		LARROUY
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang		BIERME R.
Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI
Médecine Interne		FEDOU R.
Médecine Générale		RASCOL

AGREGES

Médecine générale	MM.	CALAZEL
Médecine générale		LE TALLEC
Chirurgie générale		GAUBERT
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et Psychiatrie		GAYRAL
Ophtalmologie		BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE
Obstétrique		ESPAGNO G.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	MM.	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	MM.	N.....
Chimie analytique		PITET
Toxicologie, Hygiène Industrielle et Hydrologie		BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale		STANISLAS
Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	MM.	COUTURIER
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE
Toxicologie		BROUSSY G.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM.	BERTRAND
Zoologie		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES
Microbiologie	MM.	MICHEL G.
Pharmacodynamie		CROS J.
Physiologie		DUMAS J.C.
Pharmacie galénique		ROUFFIAC R.
Chimie biologique		SOULA G.
Toxicologie		MALBOSC R.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

Je dédie ce travail :

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de ma reconnaissance et de mon profond amour filial.

A MON FRERE

Compagnon et complice de toujours

MEIS et AMICIS

A mon Maître et Président du Jury de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MONNIER

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale

Médecin des Hôpitaux

Vous avez bien voulu vous intéresser à ce travail et l'aider de vos conseils. Vous me faites le très grand honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Je vous prie de bien vouloir trouver ici l'assurance de mon profond respect.

A mon Jury de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ARMENGAUD

Professeur à la Faculté

Depuis toujours, j'ai admiré anonymement en vous l'homme, le médecin et le pédagogue.

Je suis heureux de cette occasion qui m'est offerte de vous exprimer mon attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M. SUC

Professeur sans chaire

Médecin des Hôpitaux

Je veux porter ici témoignage de ma gratitude et de mon admiration. Vous m'avez accueilli dans votre Service et cela a marqué de façon définitive ma vie et ma carrière médicales, je suis fier que vous ayez accepté de me compter au nombre de vos élèves.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RIBET

Professeur sans Chaire

Médecin des Hôpitaux

Qu'il me soit permis de vous exprimer ma sincère reconnaissance pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CONTE

Chef de Clinique à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie de bien vouloir juger ce travail et je vous assure de ma déférente considération.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. TON THAT

Médecin attaché des Hôpitaux

En témoignage de ma vive reconnaissance et de ma profonde admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUFFAUT

Chef de Clinique à la Faculté

Assistant des Hôpitaux

Avec mes remerciements pour votre large contribution à ce travail.

A L'EQUIPE DU SERVICE DE NEPHROLOGIE

Avec toute mon amitié.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

PRESENTATION DES MALADES

ETUDE CRITIQUE DES MANIFESTATIONS RENALES DES LEPTOSPIROSES SEVERES

- Etude analytique
- Etude synthétique
- Commentaires

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Les leptospiroses sont des anthropozoonoses dues à des spirochètes du genre leptospira ; après une phase d'incubation asymptomatique d'une semaine, elles déterminent un syndrome septicémique, suivi, après cinq à six jours, de l'apparition d'une symptomatologie essentiellement méningée, hépatique, rénale et exceptionnellement hémorragique dans nos régions.

Ainsi, ce groupe d'affections intéresse, au premier chef, le bactériologiste, l'épidémiologiste et le clinicien plus particulièrement concerné par les maladies infectieuses.

Notre propos n'est pas de nous placer dans un cadre aussi vaste ; à partir des observations des malades ayant fait l'objet d'une hospitalisation durant ces six dernières années pour leptospirose, au Centre Hospitalier et Universitaire de PURPAN, et notamment au Bloc d'Urgences Médicales, dans le Service de Clinique des Maladies Infectieuses, dans la Clinique Médicale Sud et le Service de Néphrologie, nous allons

nous attacher à l'étude des manifestations rénales majeures observées dans huit cas particuliers.

PRESENTATION DES MALADES

Nous avons pu réunir au total vingt observations de sujets atteints de leptospirose, admis dans les Services cités entre le mois de mai 1964 et le mois d'août 1970.

Mais ce chiffre doit être immédiatement critiqué ; en effet, il est entaché d'erreur, aussi bien par excès que,surtout,par défaut. Réunir l'ensemble des critères permettant d'affirmer le diagnostic de façon absolue est une chose difficile, notamment lorsqu'il s'agit, sur des prélèvements successifs et suffisamment espacés, de mettre en évidence une élévation du taux des agglutinines sériques ; cela devient même souvent impossible chez le patient qui a présenté une méningite lymphocytaire aigue curable d'évolution rapidement favorable, ou chez celui qui, au contraire, est décédé au cours du premier septennaire alors que le premier et unique sérodiagnostic s'était révélé douteux.

Ainsi, nous avons inclus dans notre étude quelques cas de leptospiroses, que nous qualifierons de

probables, tant étaient évocateurs l'aspect clinique et les circonstances étiologiques, malgré des réactions sérologiques absentes ou douteuses ; à l'opposé, il est certain qu'un très grand nombre de leptospiroses authentiques n'ont pu trouver place ici par manque d'investigations.

Dans les vingt observations répertoriées, nous distinguerons deux groupes selon la gravité de l'évolution.

Douze de nos malades ont présenté une affection bénigne, rapidement guérie alors que chez les huit derniers, nous nous sommes trouvés en présence de formes graves avec atteinte hépatique et rénale sèvère.

Après avoir rapidement dressé un panorama de ce qu'a été la maladie dans le premier groupe et en particulier après avoir noté l'incidence de la note rénale chez ces patients, nous nous consacrerons à l'étude des manifestations rénales dans les leptospiroses sévères.

L'analyse des douze premiers cas se trouve résumée dans le tableau I.

Parmi ces douze observations, l'enquête épi-

démiologique révèle la présence de quatre leptospiroses de type Ictero-Haemorragiae, de deux de type Grippo-Typhosa, dont l'une avec co-agglutines de type Bataviae et d'une Leptospira Australis ; dans cinq cas enfin, le sérodiagnostic a été positif sans qu'on ait pu déterminer le sérotype. On remarquera l'absence de Leptospira Pomona alors que G. ANDRIEU, J. MONNIER et C. RAYNAUD en ont décrit un foyer dans la région toulousaine en 1952.

Sur le plan clinique, le tableau a été dans tous les cas, celui d'une méningite lymphocytaire aigue curable, avec une discrète atteinte hépatique chez un malade seulement, cela est en accord avec les descriptions de COSTA et TROISIER notamment.

Cinq de nos patients ont présenté une symptomatologie rénale, avec en particulier une ascension modérée et transitoire de l'azotémie, accompagnée ou non d'oligurie, la concentration uréique urinaire étant toujours élevée ; on a également retrouvé une faible protéinurie dans deux cas et une hématurie microscopique à une seule reprise ; il est à noter que dans quatre cas, le sérotype en cause était Leptospira Ictero-Haemorragiae alors que dans la dernière observation, il n'avait pas été identifié.

L'ensemble de ces faits correspond parfaitement à ce que nous avons pu trouver dans la littérature; les Leptospiroses, dans nos régions se présentent sous la forme d'affections infectieuses avec atteinte méningée pratiquement constante et souvent une discrète note rénale, leur pronostic est, en général, très bon ; parmi les formes sévères que nous allons étudier maintenant les formes avec atteintes rénales sont grevées d'un certain pourcentage de mortalité (5 % en FRANCE).

TABLEAU I

MALADES	SEROTYPE Titre agglutination	SIGNES RENAUX	AUTRES SIGNES CLINIQUES
Melle ALA.... 16 ans	L. ictero haemorragiae 1/100e	Discrète ascension de l'azotémie (0,60 g/1) avec une urée urinaire à 20 g/24 h et oligurie pendant 48 h.	Syndrome infectieux et méningé
Mr CORB..... 19 ans	Recherche positive	0	idem
Mme DED..... 37 ans	idem	Ascencion transitoire de l'azotémie (0,65 g/1) avec urée urinaire à 22 g/24 h et oligurie.	idem
Mr FAB..... 54 ans	L. ictero haemorragiae	Azotémie montée jusqu'à 0,90 g/1 Urée urinaire : 20 g/24 h Diurèse : 1 000 ml/24 h Protéinurie : traces Hématies : 20-30/champ	idem

Mr GIN..... 36 ans	L. grippo-typhosa 1/8000e	0	idem
Mr MAY..... 39 ans	L. ictéro-haemorragiea 1/8000e	Poussée azotémique à 0,60g/1 Diurèse conservée	idem
Mr PER..... 26 ans	Recherche positive	Ascension transitoire de 1'azotémie à 0,65 g/1 (urée urinaire : 37 g/24 h) Diurèse normale Culot non altéré Protéinurie : 0,10 g/24 h	idem
Mr RE..... 18 ans	L.grippo-typhosa,réponse majeure, avec co-agglutinine L. Bataviae	0	idem
Mr SAH.... 26 ans	Recherche positive	0	idem
Mr TRE.... 16 ans	L. ictero-haemorragiae 1/10 000e - 1/50 000e	0	idem
Mr TRO.... 21 ans	L. australis 1/200e	0	idem
Mr VAN.... 16 ans	Recherche positive	0	idem

ETUDE CRITIQUE DES MANIFESTATIONS RENALES DES LEPTOSPIROSES SEVERES

ETUDE ANALYTIQUE

Observation n° 1

Monsieur BO.... Francis (52 ans)

Il s'agit d'un sujet ne présentant aucun antécédent pathologique. Pendant des vacances en Espagne, où il pratique quotidiennement la pêche en rivière, brutalement, le 19 août 1966, il présente une hyperthermie à 40°, accompagnée de myalgies, d'arthralgies et d'un herpès péribuccal. Le 24 août, on note l'apparition d'un ictère intense de couleur orangée, sans décoloration des selles.

Ce malade est hospitalisé au Bloc d'Urgences Médicales du C.H.U. de PURPAN à TOULOUSE, dans la nuit du 26 au 27 août dans un état de collapsus cardiovasculaire :

- Tension artérielle systolique : 80 et diastolique : 55 mm Hg.
- Pression veineuse centrale basse
- Pouls régulier mais filant : 90 pulsations/mn

Il est obnubilé, il n'y a pas de fièvre ; on note un ictère net, les urines sont rares (750 ml/24 h) et foncées, les selles sont décolorées.

L'auscultation met en évidence des râles fins au niveau de la base pulmonaire droite.

Il n'existe ni syndrome hémorragique, ni syndorme méningé.

Le traitement immédiatement entrepris permet de juguler l'état de choc, il associe :

- Transfusions sanguines.
- Hémisuccinate d'hydrocortisone(300 mg) et analeptiques cardiovasculaires.

Le patient est transféré dans le Service de Néphrologie ; les données du laboratoire sont les suivantes :

- Azotémie : 1,90 g/l avec un taux d'urée urinaire à 25 g/24 h et une densimétrie à 1 016.
- Protéinurie : 0,30 g/24 h.
- Culot urinaire :
  - Hématies : 1 à 2/champ
  - Leucocytes : 3 à 4/champ

- Electrolytes

Sanguins	Urinaires
. Na : 132 mEq/l	25 mEq/24 h
. K : 4,2 mEq/l	70 mEq/24 h
. Cl : 100 mEq/l	
. CO_3H : 30 mEq/l	
. Protides : 72 g/l	
. Hématocrite : 50 %	

- Formule numération sanguine

. Hématies : 4 900 000/mm3

Hémoglobuline ..... : 102 %

Valeur globulaire..... : 1,03 %

. Leucocytes : 14 800/mm3

Polynucléaires neutrophiles... : 71 %

Lymphocytes..... : 15 %

Plasmocytes..... : 9 %

Promyélocytes..... : 1 %

Myélocytes..... : 2 %

Paramyélocytes..... : 1 %

- Sur le plan hépatique

. Bilirubinémie totale : 17,4 mg/l

" directe : 15,4

. Prothrombine : 55 %

. Cholestérol total : 2,55 g/l

. Tests de floculation

Mac Lagan..... : 5,8 u.M.L.

Hanger ..... : ++++

Gros..... : 0,9 cc

. Transaminases

T.G.O..... : 40 u. Somogyi

T.G.P..... : 60 "

- La ponction lombaire ramène un liquide clair, normotendu et de composition cytochimique normale.

- La recherche de leptospires dans les urines et le liquide céphalo-rachidien est négative. Le sérodiagnostic de l'Institut Pasteur a montré un taux d'agglutination positif pour Leptospira hemorragiae à deux reprises (1/10 000 et 1/50 000).

Dès son admission, ce malade est traité par :

Pénicilline : 4 puis 2 millions d'unités par jour

Tétracycline I.V. : 2 grammes

Corticothérapie

En 48 heures, l'évolution se fait vers une reprise franche de la diurèse, cette dernière atteignant 3 500 ml/24 h le 4 septembre avec normalisation de l'azotémie. Par contre, l'ictère s'accentue et atteint son maximum au bout d'une semaine d'hospitalisation.

Puis, mis à part un discret mouvement fébrile le 31 août (récurrence thermique), avec une petite chute tensionnelle, l'état clinique et biologique ne cesse de s'améliorer et le malade sort du service le 24 septembre après un mois d'hospitalisation.

Revu quatre semaines plus tard, à l'occasion d'un épisode grippal, il présente un bilan biologique hépatique et rénal strictement normal.

Observation n° 2

Monsieur DEP.... Jean (25 ans)

Ce sujet ne présente aucun antécédent morbide majeur, il est originaire de l'Aisne, il exerce la profession de Transporteur routier et l'interrogatoire révèle qu'il prend souvent des bains dans un canal de sa région, le dernier remontant au 23 juillet 1967.

Le 25 juillet, alors qu'il effectuait son travail, apparaissent des myalgies diffuses avec frissons, céphalées qu'on attribue à une rhinopharyngite banale.

Mais, devant l'aggravation de l'état clinique, avec survenued'un syndrome méningé, Monsieur DEP... est hospitalisé au Bloc d'Urgences Médicales, le

28 juillet, il est fébrile (38°5), l'ensemble de la symptomatologie initiale est présente, avec une raideur de la nuque, ainsi qu'une oligurie (400 et 500 ml/24 h durant les premiers jours), l'azotémie est alors de l'ordre de 0,44 g/l.

Le 31, on note l'apparition d'un ictère sans décoloration des selles ; à l'examen, il existe une hépatomégalie discrète, sensible, sans splénomégalie. Du point de vue cardiovasculaire, la tension artérielle est à 110-70 mmHg, le pouls à 100/mn, les bruits du coeur sont assourdis, l'électrocardiogramme montre un segment PR à 20-24 mn et des troubles diffus de la repolarisation. L'examen du fond d'oeil ne met en évidence aucune anomalie. L'examen pleuro-pulmonaire est négatif mais il existe sur les clichés radiographiques des images micronodulaires diffuses, assez rapidement résolutives.

L'oligurie persiste et l'azotémie atteint 1,98 g/l le 1er aout, le malade est transféré dans le Service de Néphrologie.

Le bilan biologique est alors le suivant :

- Azotémie :2,60 g/l
- Urée urinaire : 10,50 g/24 h
- Protéinurie : traces

- Culot urinaire

. Hématies : rares

. Leucocytes : rares

- Urocultures : 100 000 colonies d'Eschérichia Coli

- Recherche de Spirocheturie : négative

- Electrolytes

	Sanguins	Urinaires
. Na :	: 133 mEq/l	25 mEq/24 heures
. K	: 3,4 mEq/l	31 mEq/14 heures
. Cl	: 90 mEq/l	
. CO_3H	: 24,8 mEq/l	
. Protides	: 66 g/l	
. Hématocrite	: 40 %	

- Glycémie : 1,26 g/l

- Sérologie Heberth : négative

- Formule numération sanguine

. Globules rouges : 4 500 000/mm3

Hémoglobine ..... : 86 %

Valeur globulaire..... : 0,96

. Globules blancs : 22 200/mm3

Polynucléaires neutrophiles.... : 70 %

" éosinophiles.... : 0

Lymphocytes..... : 15

Monocytes..... : 5

Plaquettes..... : 103 000/mm3

- Sur le plan hépatique

. Bilirubine totale : 264 mg/l

directe : 244 mg/l

. Cholestérol total : 2,05 g/l

estérifié : 1,53 g/l

rapport : 0,70

. Prothrombine : 65 %

. Tests de floculation

Mac Lagan..... : 4 u.M.L.

Hanger..... : ++

Gros..... : 1,7

. Transaminases

T.G.O..... : 72 unités Somogyi

T.G.P.....: 44 unités Somogyi

. Ammoniémie : 28/1

- Liquide céphalo-rachidien

. Albumine : 1,12 g/l

. Cellules : 218/mm3

Polynucléaires..... : 99 %

Lymphocytes..... : 1 %

Le traitement administré est :

- Pénicilline par voie intraveineuse
- Tétracycline : 2 grammes/24 h
- Deltacortisone : 20 mg/24 h

associé à la rééquilibration hydroélectrolytique. La diurèse reprend brutalement le 3 aout (2 500 ml) et se maintient toujours à des chiffres supérieurs à 1 500 ml/24 heures ; l'azotémie, qui avait atteint 2,70 g/l, diminue progressivement pour se normaliser le 23 (0,33 g/l).

Sur le plan digestif, on note la survenue transitoire d'un épisode fait de nausées et de vomissements nécessitant le maintien de perfusions jusqu'au 10 ; l'ictère diminue parallèlement à l'amélioration biologique :

- bilirubinémie : 50 mg/l (directe 25 mg/l)
- test de floculation : normaux
- transaminases
  - T.G.O. : 30 unités
  - T.G.P. : 126 unités

Le syndrome méningé s'amende progressivement. Le cliché pulmonaire et l'électrocardiogramme se normalisent.

Il n'y a pas eu de rechute thermique, seule est apparue une épistaxis passagère et une anémie normochrome à 3 400 000/mm3 qui a nécessité une transfusion de culot globulaire.

Le patient quitte le service le 22 aout 1968.

Il n'a pas été pratiqué de recherche sérologique concernant les spirochètes.

Observation n° 3

Monsieur SA.... Marius (57 ans)

L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent pathologique, ni de notion de contage, si ce n'est la livraison périodique de produits alimentaires dans des caves.

Le 26 novembre 1966, ce sujet présente une brusque altération de l'état général : asthénie intense, céphalées, lombalgies, myalgies et fièvre à 38°5, puis 39° et 40° les deux jours suivants.

L'apparition d'urines sombres et peu abondantes, avec :

- altération du culot : nombreux leucocytes et quelques hématies,cylindres hématiques et granuleux.
- protéinurie : 0,50 g/24 h
- azotémie : 2 g/l
- hyperleucocytose sanguine :

11 800/mm3 avec 81 % de polynucléaires , le font adresser dans le service de Néphrologie, le 5 décembre, avec le diagnostic de Pyélonéphrite aigue.

A l'entrée, le malade n'est plus fébrile (37°), la diurèse quotidienne est de l'ordre de 1000 cc, les troubles fonctionnels persistent ; on note par ailleurs une raideur de la nuque, signant un discret syndrome méningé (liquide céphalorachidien : albumine : 0,85 g/l, cellules : 85/mm3 avec 60 % de polynucléaires et 40 % de lymphocytes).

Il existe également un ictère jaune orangé sans décoloration des selles ; l'examen met en évidence une hépatomégalie franche, débordant le rebord costal de deux travers de doigt, sans splénomégalie.

L'auscultation cardiaque est normale, la tension artérielle est à 105 - 55 mmHg, le pouls à 95/mn, bien frappé, l'électrocardiogramme montre une discrète surcharge ventriculaire gauche, le cliché pulmonaire est normal.

Sur le plan biologique :

- Azotémie : 2,50 g/l avec un taux d'urée urinaire à 18,5 g/24 h
- Protéinurie : 0,50 g/l, soit 0,60 g/24 h
- Culot urinaire : nombreuses hématies, nombreux leucocytes, quelques cellules vésicales.

- Electrolytes

Sanguins	Urinaires
. Na : 130 mEq/l	17 mEq/24 h
. K : 2,4 mEq/l	40 mEq/24 h
. Cl : 84 mEq/l	
. CO_3H : 13 mEq/l	
. Protides : 66 g/l	
. Hématocrite : 42 %	

- Formule numération sanguine

. hématies : 4 300 000/mm3

Hémoglobine : 90 %

Valeur globulaire : 1

. Leucocytes : 28 000/mm3

Polynucléaires..... : 94 %

Lymphocytes..... : 5

Monocytes..... : 1

- Bilan hépatique

. Bilirubine totale : 180 mg/l

directe : 60

. Prothrombine : 50 %

. Tests de floculation

Mac Lagan..... : 9,2 u.M.L.

Hanger..... : ++

Gros..... : 1,4 cc

. Transaminases

T.G.O..... : 88 u. Somogyi

T.G.P..... : 75 "

- Sérodiagnostic de Martin et Petit : douteux lors d'une première recherche le 16 décembre et positif au 1/800e, avec une réaction majeure contre Leptospira Icterohaemorragiae le 7 février 1967.

Outre la réanimation hydroélectrolytique, le patient est traité par Ampicilline et Tétracycline à la dose de 2 g/jour par voie intraveineuse.

En dehors d'une légère récurrence hyperthermique à 38° et la survenue d'une anémie normochrome à 3 000 000 de globules rouges, sans syndrome hémorragique, l'évolution est très satisfaisante. L'état général s'améliore rapidement, le syndrome douloureux disparaît, la diurèse s'élève, elle est de l'ordre de 2 500 cc le 7 décembre, soit après 48 heures d'hospitalisation, l'azotémie se normalisant (0,40 g/l le 12 décembre). On ne note plus de signes méningés et le bilan hépatique redevient normal.

Monsieur SA.... quitte le service le 12 décembre 1966.

Observation n° 4

Monsieur JU.... Roger (38 ans)

On ne retrouve aucun antécédent particulier chez ce sujet, mais sa profession d'éboueur laisse

présumer la possibilité d'un contact avec les rats.

Le 7 septembre 1966, apparaît brutalement un syndrome infectieux sévère avec fièvre à 40°, myalgies surtout au niveau des membres inférieurs, céphalées et vomissements.

Le 11 septembre, on note la survenue d'un subictère, les urines sont peu abondantes et foncées et le 14, le malade est hospitalisé au Bloc d'Urgences Médicales, la température est alors à 37°5, il existe un ictère franc orangé, le cathétérisme uréthral ramène 20 ml d'urines sombres, il n'y a pas de syndrome méningé, l'examen cardiovasculaire est négatif (T.A. 130 - 80 - Pouls : 80 - Auscultation normale - E.C.G. sans anomalie), de même que l'examen pleuro-pulmonaire.

Les résultats des examens de Laboratoire montrent :

- Azotémie : 2,80 g/l
- Protéinurie : 1,80 g/24 g
- Culot urinaire

. Hématies : 4 800 000/mm3

. Leucocytes : 7 600 " avec 81 % de polynucléaires.

- Transaminases

T.G.O. : 33 u. Somogyi

T.G.P. : 10 "

- Liquide céphalo-rachidien

  Albumine : 0,48 g/l

  Cellules : 7 avec une proportion pratiquement égale de polynucléaires et de lymphocytes.

  Chlorures : 7 mg/l

  Glucose : 0,92 g/l

Le 15 septembre, le malade est admis dans le service de Néphrologie du fait de l'anurie, l'azotémie atteint alors 3,70 g/l pour une concentration uréique urinaire à 17 g/24 h ; le bilan électrolytique est le suivant :

Sang	Urines
. Na : 130 mEq/l	150 mEq/24 h
. K : 4,5 mEq/l	60 mEq/24 h
. Cl : 90 mEq/l	
. CO_3H : 18,5 mEq/l	
. Protides : 70 g/l	
. Hématocrite : 41 %	

On pratique une hémodialyse en urgence, ramenant l'azotémie à 1,35 g/l et on entreprend un traitement par :

- Pénicilline (trois millions d'unités/24 h)
- Tétracycline
- Delta cortisone : 30 mg/jour - 48 h après

La diurèse reprend le jour même de l'épuration extra-rénale et elle se maintient autout de 1 500 à 2 000 ml/24 h, puis survient une crise polyurique (plus de 3 500 ml/24 h), le 19 septembre.

En dehors d'une recrudescence fébrile sans lendemain le 20 septembre, l'évolution est satisfaisante et l'azotémie se normalise dès le 26 (0,30 g/l) avec une urée urinaire à 33 g/24 heures.

Par contre, l'ictère persiste et atteint son apogée, le 15 octobre avec, sur le plan biologique :

- Bilirubine totale : 48 mg/l
  " directe : 30 mg/l
- Prothrombine : 100 %
- Cholestérol total : 2,85 g/l
- Phosphatases alcalines : 3,4 u. Bodansky
- Tests de floculation
  Mac Lagan : 1,3 u.M.L.
  Hanger : ++
  Gros : 1,7

- Transaminases
  T.G.O. : 15 u. Somogyi
  T.G.P. : 50 "

puis tout s'amende et le sujet quitte le service le 26 octobre avec un bilan rénal, hépatique et hématologique normal.

Pendant son hospitalisation, la recherche de spirochètes dans le sang et le liquide céphalorachidien s'est avérée négative ; par contre, le 20 septembre, on a mis en évidence une spirochéturie par coloration de Fontana Tribondeau ; la recherche d'agglutinines sériques à l'égard de douze groupes de sérotypes de Leptospira (Institut Pasteur) a été positive, avec une réactivité majeure contre le sérotype ictero-hemorragiae (1/1000e).

Monsieur JU.... a été revu, treize mois après son départ de l'hôpital, pour un épisode pulmonaire bénin ; l'ensemble des explorations biologiques rénales et hépatiques ont montré des résultats normaux.

Observation n° 5

Monsieur DAL.... André (41 ans)

Parmi les antécédents de cet employé des Services Généraux de l'Arsenal de TARBES, on retrouve d'une part, une pleurésie purulente et un abcès sous phrénique en 1959 et d'autre part, la notion d'activités fréquentes dans les égouts.

Dans la nuit du 10 au 11 septembre 1966, Monsieur DAL.... présente des frissons et une fiè-

vre à 40°, avec des lombalgies, des myalgies diffuses prédominant aux membres inférieurs.

Devant la persistance de ces symptomes, une première hospitalisation à TARBES est décidée le 16 septembre. Durant ce séjour à l'hôpital, le malade devient apyrétique, les douleurs persistent et on note l'apparition d'un ictère flamboyant avec urines brunes et selles décolorées, par ailleurs une oligurie s'installe et l'azotémie s'élève : 2,50 g/l le 19 septembre.

Voici les résultats des examens biologiques pratiqués alors :

- Culot urinaire
  - . Hématies : 20/champ
  - . Leucocytes : 7 à 8/champ
- Protéinurie : 1,60 g/l soit 0,45 g/24 h
- Hyperleucocytose sanguine : 11 800/mm3 avec 84 % de polynucléaires
- Transaminases : normales

Le patient est traité par :
- corticoïdes
- chloramphénicol

et il est transféré dans le service de Néphrologie

du C.H.U. de PURPAN à TOULOUSE, le 19 septembre.

A l'entrée, la température est de l'ordre de 38°, il existe une oligoanurie (100 ml/24 h), les myalgies persistent, de même que l'ictère jaune orangé avec hépatomégalie (débord d'un travers de doigt) mais sans splénomégalie ; par ailleurs, il faut noter des pétéchies au niveau des membres inférieurs ; l'examen pleuro-pulmonaire est normal, la tension artérielle est de 140/90 mn de Hg, l'ensemble du bilan cardiovasculaire est négatif, le fond d'oeil est sans anomalie.

Sur le plan biologique :

- Azotémie : 2,30 g/l - Urée urinaire 3 g/l pour 100 ml/24 h de diurèse
- Electrolytes

	Sanguins	Urinaires
. Na	: 134 mEq/l	62 mEq/l
. K	: 4,1 mEq/l	44 mEq/l
. Cl	: 103 mEq/l	
. CO_3H	: 25 mEq/l	
. Protides	: 64 g/l	

- Bilan hépatique

. Bilirubine totale : 40 mg/l
directe : 30
. Prothrombine : 80 %

. Cholestérol : 2,30 g/l

. Protidogramme

Protides totaux..... : 64 g/l

Albumine..... : 35 %

Globulines..... : 65 %

avec α_2: 21 %

λ : 22 %

. Transaminases

T.G.O..... : 49 u. Somogyi

T.G.P..... : 130 "

- La ponction lombaire, pratiquée malgré l'absence de syndrome méningé clinique, ramène un liquide clair avec :

. Albuminorachie : 0,89 g/l

. Cytologie : 21 éléments/mm3

dont 14 polynucléaires

et 7 lymphocytes

Le traitement a comporté :

- Pénicilline et Tétracycline pendant 6 jours.
- Deltacortisone : 50 mg/jour, puis posologie dégressive.

La persistance de l'oligo-anurie et l'ascension de l'azotémie à 2,90 g/l puis 3,70 g/l, trois jours après l'admission amène à pratiquer une première

épuration extrarénale, deux autres hémodialyses, à 48 heures d'intervalle, seront nécessaires pour étancher l'intense catabolisme azoté.

On assiste alors à une reprise rapide de la diurèse qui va osciller entre trois et six litres pendant une semaine, avec une natriurie massive, l'azotémie se normalise (0,45 g/l le 25 octobre avec une concentration uréique urinaire à 19 g/24 h). L'ictère régresse rapidement, avec retour à la normale de tous les éléments du bilan hépatique, à l'exception des transaminases glutamo-pyruviques qui restent discrètement élevées (105 unités Somogyi).

Par contre, sur le plan hématologique, si l'hyperleucocytose disparaît, il s'installe une anémie normochrome, nécessitant deux transfusions.

Pendant l'hospitalisation, la recherche de leptospires dans les urines et dans le liquide céphalo-rachidien a été négative, mais l'unique sérologie pratiquée s'est révélée douteuse vis à vis des groupes ictero-hemorragiae et Canicola.

Ce malade a été revu à deux reprises en consultation, trois et huit mois après son hospitalisation, avec un bilan rénal, hépatique et hématologique strictement normal.

Observation n° 6

Monsieur PEN.... Henri (59 ans)

Parmi les antécédents de ce sujet, on relève une néphrectomie, à gauche, pour hydronéphrose consécutive à un "syndrome de la jonction pyélo-urétérale".

La maladie actuelle a commencé vers le 23 septembre 1968 par l'apparition de douleurs articulaires et d'un état fébrile présentant des oscillations avec frissons, sueurs, ainsi qu'une asthénie intense et une oligurie (300 ml/24 h).

La survenue d'un ictère flamboyant, le 29, avec urines sombres mais sans décoloration des selles, entraîne l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service, le 1er octobre, on note une température à 37°, un ictère jaune orangé, un herpès péri-buccal ; la diurèse quotidienne est de l'ordre d'un litre, les urines sont foncées. Il n'existe pas de syndrome hémorragique ; l'abdomen est souple, non douloureux ; du point de vue cardio-vasculaire, la tension artérielle est de 110-90 mm Hg, il existe une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Les clichés radiologiques sans préparation du thorax et de l'abdomen sont normaux.

Sur le plan biologique :

- Azotémie : 4,60 g/l pour une urée urinaire à 13,5 g/24 h et une densité urinaire à 1 007.
- Créatininémie : 213 mg/l
- Glycémie : 1,64 g/l
- Electrolytes

	Sanguins	Urinaires
. Na	: 133 mEq/l	48 mEq/24 h
. K	: 4,8 mEq/l	32 mEq/24 h
. Cl	: 97 mEq/l	
. CO_3H	: 18,6 mEq/l	
. Protides	: 65 g/l	
. Hématocrites	: 46 %	

- Formule numération sanguine

. Hématies : 5 000 000/mm3

Hémoglobine..... : 100 %

Valeur globulaire..... : 1

. Leucocytes : 17 000/mm3

Polynucléaires..... : 87 %

Lymphocytes..... : 3 %

Eosinophiles..... : 3 %

Monocytes..... : 7 %

- Bilan hépatique

. Bilirubine totale : 364 mg/l
" directe : 320
. Prothrombine : 100 %
. Cholestérol total : 3,40 g/l (estérifié : 2,04)
. Phosphatases alcalines : 16 u. internationales
. Tests de floculation
Mac Lagan..... : 4 unités M.L.
Hanger..... : "
Gros..... : 2,4 ml

- Electrophorèse des protides (65 g/l)

. Albumine : 36 %
. Alpha 1 globuline : 6 %
. Alpha 2 globuline : 18 %
. Béta globuline : 24 %
. Gamma globuline : 16 %

- Liquide céphalorachidien

. Albumine : 1,10 g/l
. Cellules : 18 éléments/mm3 dont
42 % de polynucléaires
40 % de lymphocytes
18 % de cellules épendymaires

- La recherche répétée de Leptospires dans le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien s'est avérée négative ; mais celle des agglutinines sériques a été positive à l'égard de 12 sérogroupes de Leptospira.

Le 3 octobre, on pratique une laparoscopie qui met en évidence un foie augmenté de volume, de surface lisse, de coloration claire avec quelques tâches brunes de cholostase mineure et une vésicule biliaire de taille normale et à parois un peu blanchâtres.

Devant ce tableau clinique associant une insuffisance rénale aigue à diurèse conservée et un ictère de type infectieux, avec une discrète réaction méningée, on évoque le diagnostic de Leptospirose ictéro-hémorragique et on administre le traitement suivant :

- Pénicilline : 4 000 000 d'unités/jour par voie intraveineuse,
- Solnicol : 2 grammes/jour puis Tétracycline : 2 g/jour, ainsi que de la Priamide par voie intramusculaire, du Zymofren (20 000 u.) et de l'Iniprol (4 000 000 u.) par voie intraveineuse, durant la première semaine, en raison de la persistance d'une hyperamylasémie.

Par ailleurs, on pratique une épuration extra-rénale par hémodialyse toutes les 48 heures afin de faire face à l'hypercatabolisme azoté.

Cependant, l'intensité de l'ictère , l'aggravation de l'hyperleucocytose (29 000/mm3) et l'éventuelle participation pancréatique font envisager la possibilité d'un obstacle sur la voie biliaire principale, cette hypothèse est définitivement écartée le 5 octobre ; en effet, après une tentative infructueuse d'opacification des voies biliaires par la technique translaparoscopique (Royer), une cholécystostomie permet de vider la vésicule d'une bile très épaisse et de visualiser, après injection d'un produit de contraste, un canal cholédoque libre et de calibre normal.

Le 9 octobre, une fistule artério-veineuse interne (type Cimino Brescia) est réalisée après quatre séances d'hémodialyse, afin de faciliter les séances d'épuration extra-rénale qui demeurent toujours impératives.

Mais, trois sortes de complications viennent précipiter l'évolution :

- la survenue d'un syndrome hémorragique

en effet, l'herpès devient sanglant, il apparaît de volumineux hématomes au niveau des plaies de dénudation.

Biologiquement, le complexe prothrombinique, les facteurs anti-hémophiliques A et B, le fibrinogène demeurent normaux, par contre le temps de thrombino-

formation tend à s'allonger et le taux des plaquettes diminue progressivement : 50 000/mm3 le 4 octobre, 8 000/mm3 le 18 octobre ;

- Par ailleurs, une hémorragie digestive, soupçonnée devant des épisodes de collapsus transitoires, un catabolisme azoté très intense et une chute de l'hématocrite, va s'extérioriser par un melaena, le 15 octobre. L'intervention chirurgicale met en évidence un ulcère récent de la petite courbure gastrique, dont la résection est pratiquée.

- Une bronchopneumopathie bilatérale se déclare alors, nécessitant la mise en place d'une sonde endotrachéale, avec assistance respiratoire.

Ainsi, malgré la poursuite des hémodialyses (10 séances d'épuration extra-rénale du 1er au 18 octobre) et le traitement anti-infectieux initial, le malade décède le 20 octobre dans un tableau d'hémorragies diffuses avec collapsus cardio-vasculaire.

Les examens anatomopathologiques post-mortem vont montrer :

- Ponction biopsie du rein (Dr G. MOREAU) : glomérules flétris, quelquefois congestifs, sans signe inflammatoire ; tubes à lumière large, avec bordure épithéliale basse, sans nécrose ; quelques

cylindres hématiques ; infiltration lympho-plasmocytaire focale modérée.

- Ponction biopsie du foie : architecture lobulaire normale ; pas de cytolyse ; stéatose minime ; cellules de Kupffer turgescentes.

- Pancréas normal

Observation n° 7

Monsieur PUJ... Daniel (34 ans)

Monsieur PUJ... a présenté un ulcère duodénal traité médicalement avec succès il y a onze ans ; par ailleurs, il exerce la profession d'éboueur.

Le 24 mai 1964, on note l'apparition brutale d'une fièvre à 39°2 accompagnée de lombalgies, de myalgies diffuses et de céphalées, ce tableau persiste pendant trois jours.

Le 28, la température baisse, et il apparaît un ictère qui fonce très rapidement ; le malade est admis au Bloc d'Urgences Médicales le 30 mai.

A ce moment là, le syndrome infectieux et les douleurs ont disparu, il existe un ictère flamboyant et une discrète note méningée confirmée par la ponc-

tion lombaire qui ramène un liquide clair, légèrement hypertendu avec la composition cytochimique suivante :

- cellules : 54/mm3
- albumine : 1,60 g/l
- glucose : 0,50 g/l
- chlorures: 6,60 g/l

La diurèse se maintient autour de 1000 ml/24 h ; mais on découvre une hyperazotémie rapidement croissante : 1,50 g/l le 30 et 3 g/l le 31 mai pour une urée urinaire à 26 g/24 h ; il existe par ailleurs une protéinurie à 1 g/24 h, le culot urinaire est sensiblement normal.

Le pâtient est transféré dans les Services des Maladies Infectieuses le 3 juin.

L'examen clinique met alors en évidence :

- l'absence de tout syndrome infectieux,
- l'altération nette de l'état général,
- l'ictère cutanéo-muqueux jaune orangé avec une hépatomégalie sensible à l'ébranlement sans splénomégalie,
- du point de vue cardiovasculaire, la tension artérielle à 9/4 avec un pouls à 110, rien à signaler par ailleurs,
- sur le plan pleuro-pulmonaire, une discrète congestion de la base droite,
- la disparition des signes méningés ,
- la présence de trois éléments pétéchiaux,

- et, enfin l'élévation des chiffres de la diurèse quotidienne (2 500 ml/24 h).

Les données biologiques sont les suivantes :

- urée sanguine : 2,20 g/l avec une urée urinaire à 40 g/24 h
- culot urinaire : sensiblement normal
- protéinurie : traces
- électrolytes :

	Sanguins	Urinaires
. Na	: 143 mEq/l	15 mEq/24 h
. K	: 2,7 mEq/l	42 mEq/24 h
. Cl	: 103 mEq/l	
. Co_3H	: 30 mEq/l	
. protides	: 66 g/l	
. hématocrite	: 36 %	

- Bilan hépatique :

. Bilirubine totale : 250 mg/l
directe: 230 mg/l
. Cholestérol total : 2,85 g/l
. Phosphatases alcalines : 2,6 unités Bodansky
. Tests de floculation :
Mac Lagan..... : 6 U.M.L.
Hanger..... : +
Gros..... : 1,40 ml
. Transaminases
S.G.O.T..... : 95 u. Somogyi
S.G.P.T..... : 60 u. Somogyi

- Formule numération sanguine :

. Globules rouges : 3 900 000/mm3

. Globules blancs : 27 200/mm3

Polynucléaires..... : 82 %

Le traitement institué associe :

- Pénicilline : 4 millions d'unités/jour
- Terramycine : 2 grammes/jour
- Vitamine K_1,

et la rééquilibration métabolique.

L'évolution se fait progressivement vers l'amélioration avec maintien des chiffres élevés de la diurèse et chute de l'azotémie, l'ictère reste toujours franc, on note l'apparition d'une poussée purpurique, puis tout rétrocède et le malade quitte le service le 8 juillet après cinq semaines d'hospitalisation.

Durant celle-ci, on a pratiqué plusieurs sérodiagnostics à la recherche d'une leptospirose, les résultats de l'Institut Pasteur ont donné :

Le 11 juin

- réaction négative pour :
  . Leptospira ictero haemorragiae
  . " canicola
  . " ballum
  . " bataviae

- réaction douteuse pour :
  . Leptospira grypotyphosa
  " australis
  " pyrogènes
  " pomona

Le 18 juin

Présence d'agglutinines

Le 30 juin

Sérodiagnostics positifs (1/800e)

Observation n° 8

Monsieur MAD.... André (44 ans)

Cet ouvrier agricole du Tarn et Garonne, sans antécédent particulier, excepté un certain degré d'intoxication éthylique, présente par contre une notion de contage intéressante : il s'est désaltéré dans un ruisseau où l'on trouve des rats, une dizaine de jours avant que débute l'histoire de sa maladie.

Le 30 juin 1970, apparaît brutalement un syndrome d'emblée constitué d'une hyperthermie, d'une altération de l'état général, de céphalées, d'un ictère franc et d'une épistaxis ; Monsieur MAD...

est admis au Centre Hospitalier de MONTAUBAN le 1er juillet.

A l'examen, on note alors un ictère flamboyant, la bilirubinémie totale est alors de l'ordre de 360 mg/l, avec décoloration des selles, une hépatomégalie sans splénomégalie, des vomissements.

Les urines sont foncées, mais la diurèse est parfaitement normale avec une azotémie à 3,50 g par litre.

Il n'existe pas de syndrome méningé net.

Ce malade est transféré au Bloc d'Urgences Médicales du Centre Hospitalier Universitaire de PURPAN le 7 juillet.

Le tableau clinique est inchangé, seul le syndrome infectieux a disparu, il n'existe toujours pas de signe méningé, on ne note pas d'hémorragie, la diurèse est de 1 300 ml/24 h du 7 au 8 juillet, puis elle passe à 1 800 ml/24 h le jour suivant et à 2 500 ml/24 h le troisième jour.

Sur le plan cardiovasculaire, la tension artérielle est à 11/6, le pouls à 80, l'auscultation est normale, il existe des troubles diffus de la repolarisation sur le tracé électro-cardiographique.

Il n'y a rien à signaler du point de vue pleuropulmonaire.

Voici l'ensemble des résultats biologiques pratiqué lors de l'admission du patient.

- urée sanguine : 4,50 g/l avec une concentration uréique urinaire à 18 g/24 h.

- culot urinaire : assez nombreuses hématies quelques leucocytes.

- Protéinurie : 0,20 g/24 heures.

- Electrolytes :

	Sanguins	Urinaires
. Na	: 128 mEq/l	20 mEq/24 h
. K	: 2,7 mEq/l	40 mEq/24 h
. Cl	: 88 mEq/l	
. CO_3H	: 27 mEq/l	
. protides	: 71 g/l	
. hématocrite	: 30 %	

- Formule numération sanguine :

. Globules rouges : 3 400 000/mm3

Hémoglobine..... : 66 %

Valeur globulaire..... : 1

. Globules blancs : 12 800/mm3

Polynucléaires neutrophiles.. : 77 %

- Bilan hépatique :

. Bilirubine totale : 505 mg/l

directe: 400 mg/l

. Phosphatases alcalines : 150 Unités Internationales

. Prothrombine : 75 %

. Cholestérol total : 4,30 g/l

. Tests de floculation

Mac Lagan..... : 3,6 unités Mac Lagan

Hanger..... : +

Gros..... : 1,8 ml

. Electrophorèse

Protides totaux..... : 78 g/l

Albumine..... : 46 %

α_1 globuline ..... : 4 %

α_2 globuline..... : 10 %

β globuline..... : 18 %

γ globuline..... : 22 %

. Transaminases

T.G.O..... : 67 u. internationales

T.G.P..... : 69 u. internationales

. Fer sérique : 119 γ

- La ponction lombaire pratiquée le 6 juillet ramène un liquide de couleur jaune, hypertendu (35 cm d'eau) et ayant la composition :

. Cellules : 5/mm3 dont 70 % de lymphocytes

. Albumine : 0,59g/l

. Glucose : 0,60 g/l

. Chlorures: 6,41 g/l

Le traitement immédiatement institué associe :

- Ampicilline : 2 g/jour
- Tétracycline : 2 g/jour
- Rééquilibration hydroélectrolytique

Le malade est transféré dans la Clinique Médicale Sud, l'évolution se fait rapidement vers une amélioration nette, la diurèse quotidienne se maintient à des chiffres élevés, supérieurs à 2 500 ml avec une fuite sodée après une période de "verrouillage" de la natriurie, le bilan hydroélectrique se normalise, le taux de l'urée sanguine décroit pour atteindre 0,50 g/l le 7 août 1970. Par ailleurs, l'ensemble des explorations rénales sont satisfaisantes :

- clearance de la créatinine : 140 ml/mn
  créatininémie : 13 mg/l
- absence de protéinurie
- compte d'Addis normal

Seuls persistent pendant quelque temps, d'une part, l'ictère avec une note cholestatique nette :

- bilirubinémie totale : 62 mg/l (directe : 53 mg/l)
- phosphatases alcalines : 100 unités internationales, alors que les transaminases sont redevenues normales

D'autre part, une anémie normochrome à 2 800 000 hématies par millimètre cube nécessitant plusieurs transfusions sanguines.

Trois sérodiagnostics pratiqués, dont le premier à MONTAUBAN au jour de la maladie, les suivants à PURPAN se sont révélés positifs à l'égard de leptos-

pira, le quatrième, en date du 10 aout, a montré un taux d'agglutination au 1/5000 e à l'égard de Leptospira Ictero Haemorragiae ; par contre, la recherche de spirochéturie a été négative.

Toute la symptomatologie ayant disparu, le patient quitte le service le 10 aout 1970.

ETUDE SYNTHETIQUE

I - L'INSUFFISANCE RENALE

A) A LA PHASE DE DEBUT : période pré-ictérique

Tous nos malades ont été hospitalisés en période ictérique. Dans trois cas (observations 1, 2 et 6), l'interrogatoire révèle une oligurie et dans deux autres cas, une anurie (observations 4 et 5) d'installation rapide, dont l'une a précédé la découverte de l'ictère de 48 heures.

Deux de nos patients (observations 7 et 8) ont présenté une insuffisance rénale à diurèse conservée diagnostiquée lors du bilan pratiqué lors de l'admission, enfin un sujet (observation 3) a été adressé pour une affection en apparence urinaire avec légère oligurie, protéinurie, altération du culot et urée sanguine à 2 g/l.

Classiquement, à ce stade de la maladie, il existe une oligurie plus ou moins importante, avec une concentration uréique urinaire parfois considérablement élevée, ce qui évoque un hypercatabolisme azoté. Cependant, Arean, dans une étude portant sur vingt deux malades, signale deux cas d'altération majeure de la fonction rénale ayant précédé la survenue de l'ictère de trois à quatre jours. D'autre

part, l'injection à l'animal de souches très virulentes entraîne une maladie rapidement évolutive avec atteinte rénale très précoce et très sévère.

Etant donné le petit nombre de nos explorations, il nous est difficile de conclure quant à l'importance de la participation rénale durant cette phase de la maladie ; néanmoins, la note rénale, le plus souvent fonctionnelle, rarement lésionnelle, est certaine et elle peut avoir une valeur diagnostique dans des circonstances étiologiques évocatrices.

B) A LA PHASE D'ETAT

1) Le culot urinaire

Les données en sont résumées dans le tableau II. Les altérations sont variables, il existe le plus souvent une hématurie microscopique et un nombre variable de leucocytes.

2) La protéinurie

Elle est pratiquement constante, mais discrète, en général.

TABLEAU II

OBSERVATIONS	PROTEINURIE (g/24 h)	CULOT URINAIRE (/CHAMP)			
		HEMATIES	LEUCOCYTES	CYLINDRES	CELLULES VESICALES
Observ. 1	0,30	1 à 2	3 à 4	0	0
Observ. 2	traces	rares	rares	0	0
Observ. 3	0,50	nombreuses	nombreux	0	nombreuses
Observ. 4	1,80	rares	quelques	rares	1 à 2
Observ. 5	0,45	20	7 à 8	0	0
Observ. 6	0		non pratiqué		
Observ. 7	1	1 à 2	6 à 7	0	0
Observ. 8	0,20	assez nombreuses	quelques	0	0

3) La diurèse

L'oligurie est classiquement la règle, mais tout peut se voir comme le souligne Hamburger (11). Les chiffres minima atteints par nos malades sont les suivants :

- observation 1 : 750 ml/24 heures
- observation 2 : 500 ml/24 heures
- observation 3 : 1200 ml/24 heures
- observation 4 : 20 ml/24 heures
- observation 5 : 500 ml/24 heures
- observation 6 : 500 ml/24 heures
- observation 7 : 1000 ml/24 heures
- observation 8 : 1300 ml 24 heures

L'importance de l'oligurie et surtout sa durée ainsi que sa résistance à la rééquilibration hydroélectrolytique reflète fidèlement le degré de l'atteinte rénale et de son pronostic.

4) L'urée sanguine

Elle s'élève considérablement, témoignant d'un catabolisme azoté intense. Il est intéressant d'apprécier le taux de l'azotémie en fonction de celui de l'urée urinaire d'une part et du chiffre de la diurèse d'autre part.

En effet, chez cinq de nos malades (observation 1, 2, 3, 7, 8), le maximum de l'azotémie oscille entre 1,80 et 3,50 g/l, mais avec une bonne concentration urinaire et une diurèse supérieure à 500 ml/24 h, l'évolution a alors été rapidement favorable avec une simple rééquilibration hydroélectrolytique. Par contre, dans les observations 4, 5 et 6, la diurèse était inférieure ou égale à 500 ml/24 h, l'azotémie de l'ordre de 4 g/l avec une concentration uréique urinaire basse et tous ces patients ont dû subir une ou plusieurs épurations extrarénales.

5) Les électrolytes

L'ensemble des bilans électrolytiques sanguins et urinaires est rassemblé dans le tableau suivant :

TABLEAU 3

	Observations	1	2	3	4	5	6	7	8
Sang	Na mEq/1	132	133	130	130	134	133	143	128
	K mEq/1	4,2	3,4	2,4	4,5	4,1	4,8	2,7	2,7
	Cl mEq/1	100	90	84	90	103	97	103	88
	CO_3H mEq/1	30	24,8	13	18,5	25	18,6	30	27
	Protides g/1	72	66	66	70	64	65	66	71
	Hématocrite %	50	40	42	41	43	46	36	30
Urines	Na mEq/24 h	25	25	17	150	62	48	15	20
	K mEq/24 h	70	31	40	60	44	32	42	40

Ces résultats sont essentiellement fonction du degré de l'insuffisance rénale, ainsi que de phénomènes intercurrents, comme des vomissements (observations 3 et 4) par exemple.

Il nous a semblé plus intéressant d'étudier la natriurie, elle nous paraît être un excellent test pronostique, le "verrouillage" du sodium urinaire étant un des critères les plus fidèles du caractère fonctionnel de l'atteinte rénale.

Toutes nos observations paraissent le confirmer. En effet, à la période d'état, la natriurie a été très basse dans les cinq cas(1, 2, 3, 7, 8) où la néphropathie a été rapidement résolutive alors qu'elle a été élevée dans les observations 4, 5 et 6 d'évolution plus grave.

C) EVOLUTION

La période oligo-anurique a été suivie d'une reprise importante et très rapide de la diurèse, dans cinq de nos observations (1, 2, 3, 4, 5).

Cela va à l'encontre des descriptions de Sitprija, où cette reprise n'a été que progressive, comparable à celle notée dans les glomérulonéphrites aigues, avec des chiffres n'ayant jamais dépassé 2 500 ml/24 heures.

Parallèlement, chez ces cinq malades, ainsi que chez les deux dont la diurèse n'a pas fléchi

(observations 7 et 8), le taux de l'urée sanguine s'est promptement normalisé avec une concentration uréique urinaire progressivement croissante. Il en a été de même du culot urinaire et la protéinurie a disparu, à noter seulement une infection urinaire dans les suites de l'épuration extrarénale (observation 5) et une récurrence marquée par une poussée thermique isolée (observation 4) ou accompagnée d'hypotension sans retentissement rénal (observation 1).

Dans l'observation 6, l'évolution est plus difficile à analyser. A partir de la septième séance d'hémodialyse, la reprise de la diurèse semblait s'ébaucher (1 250 ml par 24 heures) ; cependant, l'apparition de complications hémorragiques générales et locales ont aggravé l'insuffisance rénale et entraîné le décès du malade.

D) SUITES TARDIVES

Trois des patients seulement ont été revus trois mois (observation 1), dix mois (observation 5) et treize mois (observation 4) après le début de leur maladie, la fonction rénale était strictement normale.

II - LES AUTRES ELEMENTS DU TABLEAU CLINIQUE

A) LE SYNDROME INFECTIEUX

Toujours d'apparition brutale, il a été constant dans nos huit observations, associant prostration, fièvre à 39°, 40°, tachycardie, douleurs à type de myalgies et d'arthralgies prédominant au niveau des mollets, des cuisses et des lombes, céphalées et parfois troubles digestifs. Par contre, les manifestations cutanéo-muqueuses n'ont été observées que dans les observations 1 et 6 sous la forme d'un herpès péri-buccal.

B) L'ATTEINTE MENINGEE

Il existe un syndrome méningé clinique chez quatre de nos malades (observations 2, 3, 5 et 7) ; le liquide céphalorachidien présente une réaction cellulaire et une albuminorachie importantes dans cinq cas (observations 2, 3, 5, 6 et 7) et des modifications discrètes chez trois sujets (observations 1, 4 et 8).

TABLEAU IV

Observations	Albumine g/l	Cellules /mm3	Polynucléaires %	Lymphocytes %	Chlorures %	Glucose g/l
1	0,35	2,4			6,94	0,70
2	1,12	218	99	1		
3	0,85	85	60	40	7,22	0,82
4	0,48	7	54	46	7	0,92
5	0,89	21	70	30	6,30	1,30
6	1,10	18	42	48		
7	1,60	54			6,60	0,50
8	0,59	5	30	70	6,41	0,60

C) LE SYNDROME HEMORRAGIQUE

Il n'a été franc que dans l'observation 6, où il est apparu secondairement (nombreux hématomes, hémorragies muqueuses en nappe) et dans l'observation 8, où des crachats hémoptoïques ont été notés dans le tableau inaugural.

Par ailleurs, on a observé la présence fugace de pétéchies (observations 5 et 7) et de deux épistaxis (observation 1 et 2) à la phase d'état.

Les bilans de crase pratiqués se sont avérés normaux, sauf dans les observations 6 et 8 ; en effet, dans ces deux cas, est apparue une thrombopénie transitoire, sans altération des autres facteurs de la coagulation, exception faite de la baisse des taux de prothrombine et de proconvertine, en rapport avec l'atteinte hépatique.

Le mécanisme exact de ce syndrome hémorragique, rarement noté en Europe, reste inconnu ; la notion de cette thrombopénie observée chez deux de nos malades, n'a pu être retrouvée dans la littérature et l'hypothèse d'une action purement capillaire reste admise le plus souvent.

D) L'ATTEINTE HEPATIQUE

Elle s'est avérée importante chez six de nos malades (observations 1, 2, 3, 6, 7, 8) plus discrète chez les deux autres (observations 4 et 5).

Le début de l'ictère a été franc et stéréotypé puisque retrouvé chez tous nos malades vers le cinquième ou le sixième jour après le début apparent de la maladie. Dans tous les cas, il existait une coloration jaune orangé caractéristique, les urines étaient foncées mais on n'a observé une décoloration des selles que dans les observations 1, 5 et 8.

Les résultats biologiques, au maximum de l'ictère, sont colligés dans le tableau V.

Ces résultats sont relativement homogènes, on note la présence d'un syndrome rétentionnel avec une bilirubinémie totale toujours supérieure à 40 mg/l ; dans deux cas seulement (observations 3, 8), il y a eu une ascension des phosphatases alcalines et du cholestérol. L'atteinte de la fonction de l'hépatocyte a toujours été discrète ne portant au début que sur le taux de prothrombine.

Les réactions de floculation sont modérément altérées. La cytolyse est demeurée faible.

Il s'agit d'un ictère infectieux et l'atteinte hépatique traduit essentiellement une altération de la fonction biliaire avec une discrète atteinte hépatocellulaire, sans cytolyse importante et une réaction

kupférienne mineure.

Ces résultats biologiques s'accordent avec les données histologiques remarquablement décrites par AREAN (3).

La discrétion relative de ces altérations hépatiques est confirmée par l'évolution favorable et rapidement résolutive. Seule, la bilirubine, après une phase de défervescence rapide, est parfois longue à se normaliser, c'est le cas des observations 1, 6, 7 et 8, mais dans l'observation 1, le bilan biologique hépatique était redevenu normal trois mois après le début de la maladie, comme on a pu le constater en revoyant alors le sujet en consultation.

E) LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES

Classiquement, la participation myocardique est souvent discrète et transitoire. Le collapsus cardio-vasculaire a été signalé par AREAN (34) chez cinq de ses trente trois malades décédés d'une leptospirose ictéro-hémorragique grave.

Trois de nos malades (observations 2, 3 et 7) ont présenté une hypotension artérielle; dans les observations 2 et 8, il existait des troubles diffus de la repolarisation sur les tracés électrocardiographiques, ils ont été rapidement résolutifs.

TABLEAU V

Observations / Résultats	1	2	3	4	5	6	7	8
Bilirubine totale mg/l	107	264	180	48	40	400	250	505
Bilirubine directe mg/l	75	244	130	18	10	360	230	400
Phosphatases alcalines	1,4 u.B	2,6 u.B	7 u.B	3,4 u.B		16 u.I	2,6 u.B	150
Cholestérol total g/l	1,65	2,05	4	2,25	2,30	3,40	2,85	4,20
Cholestérol estérifié g/l	1,11	1,53				2,04	1,55	2,82
Rapport E/T	0,48	0,70				0,60	0,55	0,67
Prothrombine	100 %	65 %	50 %	100 %	80 %	75 %		75 %
Protides totaux g/l	59		66	70	73	65	66	78
Albumine %	41		37		35	36		46

Globulines %	59		63		65	64		54
Rapport $\frac{\text{Alb.}}{\text{Glob.}}$	0,69		0,50		0,52	0,59		0,85
Alpha globuline %	20		20		26,5	24		14
Béta globuline %	18		16		22	24		18
Gamma globuline %	21		19		27	16		22
MAC LAGAN/u.ML	11	4	9,2	1,3	8,6	7	6	3,6
HANGER	++	+++	++	+	++	++	+	+
GROS/ml	1,6	1,7	1,4	1,7	2	2,6	1,40	1,9
T.G.O.	94 u.S	72 u.S	88 u.S	15 u.S	49 u.S	22 u.S	95 u.S	67 u.I
T.G.P.	260 u.S	44 u.S	75 u.S	50 u.S	130 u.S	22 u.I	60 u.S	69 u.I
Fer sérique gamma/l	229	178				213		119

Enfin, c'est dans un état de choc sévère que notre premier malade (observation 1) a été hospitalisé en urgence, ce patient a par ailleurs subi une récurrence fébrile avec une discrète chute tensionnelle pendant vingt quatre heures.

F) LA NUMERATION FORMULE SANGUINE

Chez tous nos malades sauf un (observation 4) il existait une hyperleucocytose supérieure à 10 000 éléments/mm3, avec polynucléose, qui a disparu progressivement.

Par contre, s'est installée une anémie normochrome chez quatre de nos malades (observation 2, 3, 5 et 8) entre trois millions et trois millions et demi d'hématies par millimètres cube ; elle s'est maintenue pendant toute la phase d'évolution mais a été rapidement corrigée par des transfusions.

Cette anémie, non hémolytique, est vraisemblablement la conséquence tardive de l'insuffisance rénale aigue.

III - LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Nous n'avons jamais pu mettre en évidence les spirochètes dans les prélèvements sanguins, ni dans le liquide céphalorachidien.

Par contre, la spirochéturie a été révélatrice dans l'observation 4.

Six de nos malades (observations 1, 3, 4, 6, 7 et 8) ont présenté un taux d'agglutination élevé pour Leptospira Ictéro-Haemorragiae ; dans l'observation 5, deux recherches d'agglutinines ont été pratiquées et ont donné un résultat douteux à l'égard des groupes Ictero-Haemorragiae et Canicola ; enfin, il n'y a pas eu de sérodiagnostic dans l'observation 2.

Néanmoins, dans ces deux derniers cas, les circonstances étiologiques et le tableau clinique nous ont paru suffisamment évocateurs pour affirmer le diagnostic, comme nous l'avons signalé au début de ce travail.

IV - LE TRAITEMENT

Nos huit malades ont bénéficié d'une thérapeutique relativement homogène, associant dans tous les cas une pénicilline et une cycline du point de vue médicamenteux et une rééquilibration métabolique fonction des distorsions hydro-électrolytiques.

Par ailleurs, dans cinq cas (observations 1, 2, 4, 5 et 6), nous avons adjoint une corticothérapie (30 à 40 mg/1 de Deltacortisone, puis doses dégressives) pendant un mois.

Il nous est difficile de juger de l'efficacité de ce traitement dans cette affection où la seule pénicillinothérapie paraît unanimement indiquée.

Dans notre série de patients, on doit opposer les résultats favorables des observations 1, 2, 3, 4, 5, 7 et 8 et l'échec de l'observation 6. Dans les premiers cas, si l'évolution dans le temps ne paraît pas avoir été influencée,la guérison a toujours été complète et il n'y a eu que deux discrètes rechutes purement fébriles au quinzième jour (observation 1 et 4) ; ainsi, cette association thérapeutique semble prévenir toute évolution péjorative de la maladie et améliore le confort des sujets, mais elle ne paraît pas avoir d'influence sur l'atteinte rénale comme en témoigne l'observation 5 où, malgré la poursuite du traitement, s'est installée une anurie complète nécessitant trois hémodialyses successives.

Dans l'observation 6, il n'y a eu aucune action sur l'insuffisance rénale, parallèlement l'atteinte hépatique est demeurée majeure, puis les troubles de l'hémostase se sont installés sous traitement.

Au total, il semble qu'en dehors de l'antibiothérapie parfaitement codifiée à l'heure actuelle, on doive avoir essentiellement recours à des traitements symptomatiques, en fonction des évènements constatés lors de la surveillance.

COMMENTAIRES

Le tableau clinique

Le tableau clinique de l'insuffisance rénale dans les formes sévères de la spirochétose ictohémorragique est celui d'une tubulopathie aigue.

L'oligurie et l'augmentation du catabolisme azoté contemporains de l'état infectieux entraînent une augmentation de l'azotémie avec acidose métabolique.

Tous les degrés de gravité de cette insuffisance rénale aigue paraissent réalisés avec, au maximum, une anurie et ses conséquences métaboliques graves imposant l'épuration extra-rénale.

La concentration uréique urinaire et la natriurie paraissent refléter fidèlement le degré d'organicité de cette tubulopathie aigue et sont de bonne valeur pronostique. Nos observations 4, 5 et 6 sont, en ce point, éloquentes ; elles s'opposent aux cinq autres où l'oligurie présente dans les trois premières, et l'azotémie, pourtant élevée au départ, coexistaient avec une concentration uréique urinaire haute et, dans quatre cas, un "verrouillage" de la natriurie ; en effet, l'évolution a été alors rapidement favorable.

L'établissement de l'insuffisance rénale paraît se situer à l'acmé du syndrome infectieux

et il est généralement contemporain de l'apparition de l'ictère. Une fois passée la phase aigue, l'évolution se fait vers la guérison en peu de temps, avec parfois une période transitoire pendant laquelle, il existe une chute du pouvoir de concentration ou une néphropathie avec perte de sel.

Classiquement, l'intégrité totale de la fonction rénale est recouvrée ; néanmoins, l'éventualité d'une néphropathie chronique à long terme avait été soulevée par les travaux de Mc INTYRE (14) chez le chien et ceux de PENNA et de BRITO (15). Ces derniers se basent sur des données anatomo-pathologiques et notamment sur la mise en évidence d'une atteinte tubulo-interstitielle et glomérulaire (épaississement de la membrane basale). Par ailleurs, l'existence d'une leptospirurie pouvant persister pendant onze mois (JOHNSON) serait un argument supplémentaire.

En réalité, il semble que cette néphropathie interstitielle soit inconstante et qu'elle n'interviendrait que secondairement. SIMPSON et Coll. (18) ont pu revoir quarante quatre malades ayant contracté la maladie et dont certains avaient présenté une néphropathie majeure ; toutes les explorations biologiques et les radiographies, lorsqu'elles ont pu être pratiquées, se sont révélées normales.

L'étude des lésions histologiques

que ce soit par ponction biopsie (PENNA (15), ou lors d'autopsies précoces ou tardives (AREAN : 3) sont celles de toutes les atteintes tubulaires aigues. Il existe une altération focale des cellules tubulaires prédominant au niveau du tube contourné avec diminution de taille, cytoplasme acidophile, membrane basale épaissie, irrégulière, parfois fragmentée ou absente avec passage de substance hyaline dans le tissu interstitiel et réaction inflammatoire secondaire ; au maximum, on note une nécrose épithéliale tubulaire. Toutes ces lésions vont, dans un second temps, se réparer et on trouvera, côte à côte, des aspects de nécrose et de réparation.

Les glomérules sont indemnes mis à part un état congestif discret et parfois un épaississement avec aspect inflammatoire, au niveau de la capsule.

Le seul argument décisif est la mise en évidence du leptospire. AREAN (3) l'a visualisé dans 15 % de ses nécropsies et PENNA dans quatre des treize biopsies qu'il a pratiqué.

Le mécanisme intime de l'insuffisance rénale

Il demeure encore mal connu ; tout comme au niveau du foie, la relative discrétion des lésions histologiques paraît plaider en faveur d'une atteinte fonctionnelle.

Deux hypothèses sont généralement admises :

- celle d'une atteinte à l'échelon cellulaire propre avec, comme le montre la microscopie optique, une extrême variabilité des lésions dans leur intensité.

Les études histochimiques ont mis en évidence, à l'opposé de la pauvreté de l'atteinte histologique, une altération de l'équipement enzymatique portant surtout sur les phosphatases alcalines et les enzymes d'oxydation (SQUADRINI : 32, cité par AREAN).

AREAN (4) pense que les lésions fondamentales se situeraient à un niveau infra-cellulaire, cette hypothèse paraît être confirmée par les altérations mitochondriales des cellules tubulaires. Des résultats plus précis devraient nous être apportés par la microscopie électronique.

- AUSTONI et CORA (5) notent la similitude des lésions rénales avec celles des néphropathies hypoxiques et, à partir d'études portant sur la masse plasmatique, la volémie, l'étude des clearances glomérulaires et de la clearance du PAH, ils évoquent une "théorie circulatoire" ; selon eux, il y aurait une diminution du flux plasmatique rénal secondaire à la fuite plasmatique, l'hypotension artérielle, la baisse de l'efficacité dynamique du coeur, la vasodilatation cutanée et surtout l'augmentation des résistances vas

culaires rénales diminuant la circulation péritubulaire.

Une récente publication de SITPRIJA (19) apporte des éléments nouveaux. Pour lui, il semble exister deux sortes d'insuffisance rénale dans les leptospiroses :

. l'une, consécutive à une atteinte parenchymateuse avec nécrose tubulaire aigue, se caractérisant par une créatininémie élevée, supérieure à 2 mg/100 ml et un important déficit du pouvoir de concentration de l'urine.

. l'autre, dûe à une atteinte fonctionnelle par diminution de la volémie ou déshydratation, avec une créatininémie inférieure à 2 mg/100 ml et un pouvoir de concentration rénal conservé.

Nos observations illustrent parfaitement cette théorie.

CONCLUSION

L'analyse de nos observations et la revue de la littérature nous conduisent à un certain nombre de constatations.

Tout d'abord, hormis le cas des leptospiroses malignes au cours desquelles le décès peut survenir dans les premiers jours de la maladie dans un tableau d'infection gravissime avec note toxique, il semble bien exister deux formes évolutives différentes. En effet, le plus souvent, la leptospirose se présente comme une maladie infectieuse bénigne et rapidement résolutive, avec une symptomatologie essentiellement méningée et parfois une discrète note rénale ; ce n'est que chez un nombre restreint de patients, que l'on peut avoir affaire à une forme sévère, où le tableau clinique et le pronostic sont dominés par l'atteinte rénale, le syndrome hépatique, toujours présent alors, n'étant que contingent.

En ce qui concerne les manifestations rénales de ces formes sévères que nous avons plus particuliè-

rement étudiées, il nous est apparu une distinction très nette entre :

- une atteinte purement fonctionnelle, comparable à celle observée parfois, à un niveau plus modeste, dans les cas bénins, c'est à dire : hypercatabolisme azoté avec élévation du taux de l'urée sanguine et importante élimination uréique urinaire d'une part, conservation du pouvoir de concentration de l'urine et verrouillage de la natriurie, d'autre part.

- à l'opposé, une atteinte réellement parenchymateuse avec une symptomatologie en tout point comparable à celle d'une tubulopathie organique, et notamment perte du pouvoir de concentration urinaire et fuite sodée importante.

Dans le premier type d'insuffisance rénale, l'évolution est rapidement favorable, avec une reprise de diurèse spectaculaire, grâce à une rééquilibration hydro-électrolytique bien conduite; par contre, dans le second cas, le pronostic est plus réservé, une ou plusieurs épurations extra-rénales pouvant même parfois être nécessaires ; même si, en fin de compte, on aboutit en général comme dans le premier cas à une restitutio ad integrum.

Quant à la pathogénie de ces manifestations rénales, la théorie circulatoire (AUSTONI) et surtout la théorie enzymatique (AREAN) faisant intervenir un processus toxinique restent en présence ; les éléments nous manquent, à l'heure actuelle, pour trancher ce débat qui reste ouvert.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDRIEU G., MONNIER J., RAYNAUD C. - *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* 1952, 68, 314-317.

2 - ALEXANDER A.D., EVANS L.B., TOUSSAIN A.J. et al. Leptospirosis in Malaya. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1957, 6, 871-889.

3 - AREAN V.M. - The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am. J. Path.* 1962, 40, 393-423.

4 - AREAN V.M. - Studies on the pathogenesis of leptospirosis. *Lab. Invest.* 1962, 11, 273-288.

5 - AUSTONI M., CORA D., DEBINI S., MAGGIA A., DE SANDRE G. - Constatations sur l'hémodynamique et l'excrétion rénale hydrosaline au cours des leptospiroses. *Rev. Med. Chirurg. Malad. Foie.* 1960, XXXV, 281-292.

6 - BARBIER P., LATASTE DOROLLE C., RYTER A. - Ictère à répétition et leptospirose. *Presse Médicale.* 1970, 78, 307-310.

7 - BONNIOT R. - Leptospirose ictéro-hémorragique. *Med. Int.* 1970, 5, 229-241.

8 - CHAUBIER C. - A propos des leptospiroses d'origine hydrique. *Thèse Paris* 1966.

9 - EDWARDS G.A., DOMON B.M. - Human Leptospirosis. *Med (Baltimore).* 1960, 39, 117-156.

10 - FAINE S., SHAHAR A., AROUXIS M. - Phagocytosis and its significance in leptospiral infection. *Aust. J. exp. Biol. Med. Sci.*, 1964, 42, 579-588.

11 - HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J. - *Néphrologie.* 1966, 1416-1418. Flammarion ed. Paris, 2 volumes.

12 - LARCAN A., HURIET C., PICARD J.M., SILVAN A., BERTHEAU J.M. - Leptospiroses graves traitées et guéries par épuration extra-rénale. *Ann. Med. Nancy.* 1963, II, 1208-1213.

13 - MILLER N.G., WILSON R.B. - Electron microscopy study of the relationship of Leptospira Pomona to the renal tubules of the hamster during acute and chronic leptospirosis. *Amer. J. Vet. Res.* 1967, 28, 225-235.

14 - MAC INTYRE W.I.M., MONTGOMERY G.L. - Renal lesions in Leptospira Canicola infection in dogs. *J. Path. Bacter.* 1952, 64, 145-166.

15 - PENNA D., DE BRITO T., PUPO A., MARCONDES MACHADO M. - Kidney biopsy in human leptospirosis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1963, 12, 896-901.

16 - PIOLINO M., SZEKELY A.M. - Sur la pathogénie de l'ictère et de l'insuffisance rénale au cours de la leptospirose ictéro-hémorragique. *Presse Med.*, 1966, 74, 1250-1252.

17 - POULET J. - Les leptospiroses. *Concours Med.* 1967, 89, 1813-1831.

18 - SIMPSON B., COOK A.T., DIMOND A.H., BROWN M., THIN R.N.T. - Renal fonction after leptospirosis. *British Med. J.*, 1967, 3, 472-473.

19 - SITPRIJA V. - Renal involvement in human leptospirosis. *British Med. J.* 1968, 2, 656-658.

20 - VIC DUPONT - Les leptospiroses. *Prod. et prob. Pharm.* 1968, 23, 438-444.

21 - WYLIE J.A.H. - The relative importance of the renal and hepatic lesions in experimental leptospirosis ictero-haemorragica. *J. Path. Bacter.* 1946, 58, 351-358.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 9 octobre 1970

Vu, le Président du Conseil
de l'Université

LARENG